

Le traitement des métrorragies d'origine ovarienne par l'insuline

SES BASES ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 25 novembre 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LUCIE GRANGETTE

Interne des Hôpitaux de Lyon

Moniteur d'Histologie

Diplômée d'Hygiène et de Bactériologie

Née à Roanne, le 17 Juin 1906.

IMPRIMERIE DE TREVoux

G. Patissier.

—
1932

LE TRAITEMENT DES MÉTRORRAGIES
D'ORIGINE OVARIENNE PAR L'INSULINE

SES BASES ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1932-1933. — N° 94

Le traitement des métrorragies d'origine ovarienne par l'insuline

SES BASES ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 25 novembre 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LUCIE GRANGETTE

Interne des Hôpitaux de Lyon

Moniteur d'Histologie

Diplômée d'Hygiène et de Bactériologie

Née à Roanne, le 17 Juin 1906.

IMPRIMERIE DE TREVoux

G. Patissier.

1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire ...	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. X...

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, ROLLET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	X. (BONNET, agrégé chargé de cours).
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GULART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie ..	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOURT	DECHAUME	GUILLEMINET
RHENTER	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
MAZEL	GABRIELLE	POLLOSSON	REBATTU Ch.
SANTY	MARTIN (Joseph)	CHAMBON	REVOL Ch.
CHALIER (André)	ROCHET (Ph.)	CIBERT	ENSELME Ch.
CHALIER (Joseph)	WERTHEIMER	EPARVIER	SEDALLIAN Ch.
DUMAS	GATE		

Examineurs de la Thèse :

M. POLICARD, *Président*,
MM. COTTE, TAVERNIER et DUMAS, *Assesseurs*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PÈRE (In memoriam)

A MA MÈRE

A MA SOEUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. POLICARD

Nous ne savons comment nous exprimer pour dire assez combien est profonde et reconnaissante et vraie l'affection très respectueuse que nous avons pour lui.

C'est lui qui éveilla en nous, alors que nous étions encore enfant, l'idée d'entrer dans la carrière médicale.

Il est notre guide, indulgent et sûr.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. COTTE

C'est dans son service que nous avons passé les semestres les meilleurs de notre externat et de notre internat. Il nous a toujours donné, avec une sollicitude dont nous ne saurions assez le remercier, son appui et ses conseils. Nous voulons lui dire ici notre reconnaissance et notre très profond attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PÉHU

Au début de nos études médicales, nous eûmes l'occasion de suivre pendant quelques mois son enseignement. L'atmosphère pleine de vie qui l'entourait nous ravit. Depuis, notre espoir avait toujours été de pouvoir revenir un jour travailler dans son service. Nous sommes heureuse de pouvoir être aujourd'hui son interne. Nous le remercions très vivement de la bienveillance avec laquelle il a bien voulu nous accueillir.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TAVERNIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUMAS

En témoignage de reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WERTHEIMER.

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR COURMONT.

MONSIEUR LE DOCTEUR VIGNARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉPINE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COTTE.

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TAVERNIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COTTE.

MONSIEUR LE DOCTEUR GONNET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUMAS.

MONSIEUR LE DOCTEUR PÉHU.

A MES JUGES

INTRODUCTION

Pour la première fois, en 1928, dans le service de M. le Professeur agrégé COTTE, nous avons eu l'occasion de voir appliquer le traitement insulinique à certains cas d'hémorragies utérines.

La question était alors à ses débuts. Il s'agissait d'une thérapeutique nouvelle, récemment préconisée par Vogt en Allemagne, et dont M. COTTE était en France le promoteur.

Trois ans plus tard, étant alors l'interne du D^r COTTE, nous avons pu constater les succès probants, réguliers, de l'insulinothérapie dans les métrorragies d'origine ovarienne.

Actuellement, la méthode a fait ses preuves. Parmi les nombreux moyens thérapeutiques auxquels nous avons recours pour traiter les hémorragies d'origine ovarienne, l'insulinothérapie est l'un des meilleurs. Mais il s'en faut qu'elle soit utilisée comme il conviendrait. Il apparaît donc opportun d'en poser les indications, d'en préciser la technique, et d'en souligner les résultats dans les cas bien déterminés auxquels elle s'adresse.

Le traitement insulinique a véritablement transformé la question des métrorragies :

1° En permettant d'isoler de l'ensemble complexe des hémorragies utérines un groupe de faits actuellement bien connus, qui relèvent d'un dysfonctionnement de l'ovaire.

2° En opposant une thérapeutique simple, efficace, exempte de dangers, à la thérapeutique variée et souvent inefficace, utilisée jusqu'alors : médicaments usuels, agents physiques, interventions chirurgicales.

Parallèlement à ces faits cliniques, de nombreuses recherches se poursuivaient dans les laboratoires où l'on s'attachait à préciser cette nouvelle propriété de l'insuline.

C'est à la lumière de ces faits expérimentaux récents, que sera étudié ici le traitement insulinique.

Nous donnons le plan de notre travail :

Chapitre premier : Historique.

Chapitre II : Les métrorragies d'origine ovarienne.

I. Etude clinique.

II. Mécanisme physio-pathologique.

Chapitre III : Mode d'action de l'insuline.

I. Faits expérimentaux.

II. Mécanisme de l'action de l'insuline.

Chapitre IV : Conduite du traitement et résultats.

Chapitre V : Observations.

•
* *

Nous tenons à remercier ici très spécialement notre maître le professeur agrégé COTTE qui nous a donné le sujet de ce travail. Au cours d'une année passée dans son service, il nous a vivement intéressée par son enseignement si neuf. Nous lui devons nos connaissances en clinique gynécologique.

Nous remercions très vivement Mademoiselle G. PALLOT, Chef de travaux d'histologie à la Faculté, avec qui nous avons eu souvent l'occasion d'aborder au laboratoire les questions d'histophysiologie ovarienne et qui nous a amicalement guidée dans notre travail.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Vogt, de Tübingen, au congrès de Bade' en 1927, rendit compte d'expériences faites au cours de l'été précédent.

Ayant soumis des lapines à une cure prolongée d'insuline à hautes doses (voisines de la dose convulsive), pendant 14 jours à 4 semaines, il avait obtenu la stérilisation temporaire de ces animaux. C'était la première fois que se trouvait mise en évidence l'action de l'insuline sur la sphère génitale.

Vogt recherche en clinique cette nouvelle propriété de l'insuline :

1° Chez la femme normalement réglée, il constate que les règles diminuent de durée et d'abondance sous l'influence de l'insuline.

2° Ayant traité 50 cas d'hémorragies utérines par l'insuline, il obtient des succès lorsque celles-ci relèvent d'une origine ovarienne.

Ainsi se trouve établie une relation entre l'action de l'insuline et le fonctionnement ovarien.

Ces constatations de VOGT devaient être le point de départ d'observations cliniques fécondes et de recherches expérimentales nombreuses.

I) Les observations cliniques.

COTTE ayant appliqué avec succès dans 4 cas d'hémorragie d'origine ovarienne le traitement préconisé par VOGT, apporte dès 1928 les premières observations confirmatives.

BULTEMAN (1928) fait la critique du traitement insulinique dans 50 cas : métrorragies des jeunes filles, métrorragies de la ménopause, lésions inflammatoires. Le traitement s'avère nul dans ces derniers cas.

Depuis ces résultats initiaux, de nombreuses observations confirmatives sont publiées tant en France qu'à l'étranger ; citons :

CONDAMIN et BRUNAT (1930) qui publient 11 observations positives se rapportant à des cas cliniquement variés : hémorragies des jeunes femmes et de la ménopause, hémorragies anciennes ayant résisté dans un cas à l'auto-hémothérapie et dans un autre à un curetage. Le succès est constant.

HOFMAN-BANG (1930) guérit non seulement des hémorragies, mais des aménorrhées chez des aliénées; laissant entrevoir une action complexe de l'insuline sur l'ovaire.

II) Les faits expérimentaux visent à préciser deux ordres de faits :

l'action expérimentale de l'insuline sur l'ovaire,

les relations qui peuvent exister entre le pancréas endocrine et la glande ovarienne.

a) COTTE et G. PALLOT (1928) obtiennent chez le rat blanc, sous l'influence de l'insuline, l'arrêt de l'évolution folliculaire .

LAFFONT et SCHEBAT (1929) confirment ces résultats chez la souris. *Il apparaît que l'insuline freine l'ovulation.*

MIGLIAVACCA (1930), ABEL (1931) précisent les modifications histologiques de cette action de l'insuline sur l'ovaire. Nous aurons l'occasion de revenir sur ces faits.

b) C'est VOGT, le premier, qui établit que des relations biologiques devaient exister entre la glande endocrine du pancréas et l'ovaire.

Chez la femme non diabétique, il constate que l'intensité de l'action de l'insuline suit une courbe parallèle à celle de l'activité ovarienne. C'est immédiatement avant la menstruation (c'est-à-dire au moment où le taux de folliculine est le plus élevé dans le sang) que l'insuline a le plus d'action. C'est après la menstruation qu'elle agit le moins.

Pour lui, en outre, l'hormone folliculaire réactive l'insuline et il s'agirait de deux hormones très voisines.

COURRIER (1928) observe, par contre, que l'insuline n'exerce sur la folliculine ni action favorisante, ni action empêchante.

Enfin, RATHERY, KOURILSKY et Mlle LAURENT (1928) mettent en évidence des modifications de la régulation glycémique chez des chiennes ovariectomisées.

Les relations entre l'insuline et l'ovaire paraissent donc complexes.

CHAPITRE II

Les métrorragies d'origine ovarienne

Nous étudierons les hémorragies d'origine ovarienne en clinique, et nous essaierons de préciser leur mécanisme physio-pathologique.

I. — Les hémorragies d'origine ovarienne en clinique.

Par métrorragie, il faut entendre toute hémorragie autre que l'écoulement menstruel normal, à quelque moment du cycle qu'elle apparaisse. Mais il n'est question ici que des hémorragies d'origine ovarienne. Elles se présentent sous trois types caractérisés par leur rapport avec la fonction menstruelle normale :

- 1°) *Les hyperménorrhées* : règles trop abondantes, mais conservant un rythme régulier.

2°) *Les polyménorrhées* caractérisées par leur fréquence, l'écoulement pouvant être normal ou augmenté de durée ou d'abondance : au lieu de revenir tous les 28 jours, le rythme revient alors tous les 15, 18, 20 jours.

3°) *Les métrorragies proprement dites* survenant à tout moment du cycle sans présenter aucun caractère de périodicité.

Ces trois types peuvent avoir une origine ovarienne, mais les hyperménorrhées relèvent plus fréquemment d'un trouble de la coagulation du sang, d'un trouble de l'état général, de phénomènes vaso-moteurs ; les métrorragies proprement dites peuvent être de causes diverses : lésions ovariennes ou utérines, tandis que les polyménorrhées traduisent à coup sûr un trouble du rythme ovarien, c'est-à-dire de la fonction ovarienne. Il est bien évident que les polyménorrhées peuvent être hyperménorrhéiques ou peuvent devenir métrorragies vraies.

Pour reconnaître l'origine ovarienne d'une métrorragie, l'interrogatoire cherchera donc dans tous les cas à déceler (mais ceci n'est pas toujours facile) une polyménorrhée, c'est-à-dire un trouble du rythme de l'ovulation.

Une étude clinique détaillée ne rentre pas dans le cadre que nous nous sommes tracé. Si nous envisageons les types essentiels des métrorragies ovariennes, c'est afin de poser les **indications correspondantes de l'insulinothérapie.**

Les métrorragies ovariennes revêtent deux types cliniques différents :

métrorragies des jeunes filles et jeunes femmes,

métrorragies de la ménopause.

A) LES MÉTRORRAGIES DES JEUNES FILLES ET DES JEUNES FEMMES représentent les cas les plus fréquents et les plus intéressants : hémorragies des jeunes filles à la puberté ou après une période de règles normales ; hémorragies des jeunes femmes jusqu'à 35-40 ans. Elles surviennent sans cause apparente, quelques fois après un surmenage, un séjour marin ou d'altitude. Elles revêtent tous les degrés : hémorragie réduite, hémorragie récidivante, hémorragie prolongée pouvant entraîner une anémie plus ou moins grave.

Mais toutes ne relèvent pas de l'insulinothérapie, parce que toutes ne sont pas d'origine ovarienne.

1°) Il en est qui relèvent de **maladies générales** : hémorragies secondaires au rétrécissement mitral sur lesquelles SIREDEY a insisté ; hémorragies secondaires aux altérations rénales ou hépatiques ; hémorragies secondaires à un trouble de la coagulation du sang, d'ordre hémogénique, étudié par P. E. WEILL, et qui sont volontiers des hémorragies de la puberté ; hémorragies de la tuberculose, de la syphilis héréditaire ou acquise. Il est enfin des cas relativement rares où un dysfonctionnement endocrine, thyroïdien ou hypophysaire, est évident.

2°) Il en est qui relèvent de **lésions locales** ; elles ne sont pas rares chez les jeunes filles, plus fréquentes chez les jeunes femmes. Les lésions ovariennes tiennent le premier plan, et BOULLY, dès 1899, a attiré l'attention sur les troubles hémorragiques qui peuvent les accompagner : kystes dermoïdes ou mucoïdes ; ovarite scléro-kystique, lésion la plus fréquente, qu'elle soit ou non décelable à l'examen gynécologique ; tumeurs ovariennes enfin. Les lésions annexielles s'observent plus fréquemment chez les jeunes femmes. Les lésions utérines peuvent exister chez les jeunes filles comme chez les jeunes femmes : polypes sous-muqueux, fibromes intra-cavitaires donnant un état d'hyperplasie utérine qui ne répond pas à l'état myomateux habituel. Signalons enfin les vices de position.

Ce sont les causes locales les plus fréquentes d'hémorragies des jeunes filles et des jeunes femmes ; elles relèvent de la chirurgie.

Ces deux catégories de métrorragies ne relèvent pas de l'insulinothérapie.

3°) L'examen est-il négatif, sans trouble de l'état général, sans lésion locale appréciable cliniquement ? Il s'agit alors **des métrorragies dites essentielles des jeunes filles, des métrorragies dites fonctionnelles des jeunes femmes**, sans cause d'ordre général, sans lésion anatomique décelable cliniquement. Elles relèvent, en réalité, d'une *ovulation anormale*, dont la cause véritable nous échappe.

Ces métrorragies, d'origine ovarienne, relèvent de l'insulinothérapie.

Dans ces cas de métrorragies d'origine ovarienne, l'hyperménorrhée s'accompagne habituellement de polyménorrhée. Il n'est pas rare qu'il existe, outre les métrorragies, de l'hyperexcitation génitale, conséquence probable d'un état d'hyperfolliculinémie lié à un fonctionnement désordonné de l'ovaire, et à la maturation précipitée des follicules. Enfin, tant que ce trouble existe, l'infécondité est généralement de règle.

Ces syndromes constituent l'indication de choix de l'insulinothérapie. Les succès sont si manifestes et si constants que l'insulinothérapie constitue le traitement d'épreuve des hémorragies d'origine ovarienne, et pour VOGT : *toute hémorragie utérine qui ne cède pas à l'insuline ne relève pas exclusivement d'une origine ovarienne.*

B) LES MÉTRORRAGIES DE LA MÉNOPAUSE. — Il faut les mettre à part. Bien qu'elles aient le plus souvent à leur origine une altération microscopique ou fonctionnelle de l'ovaire et que, de ce fait, elles aient (au moins en partie) une origine ovarienne, *elles sont beaucoup moins sensibles à l'insulinothérapie.* C'est qu'en effet l'ovaire n'est pas seulement troublé dans son fonctionnement ; il y a fréquemment des lésions organiques de l'ovaire. Sans doute aussi faut-il incriminer les lésions concomitantes de l'utérus, qui peut être hyperplasique, congestif ; on l'appelle improprement utérus fibromateux. Il est vraisemblable que l'utérus saigne pour son propre compte.

Toujours est-il que l'insuline donne alors des résultats assez inconstants.

II. — Mécanisme physiopathologique des hémorragies d'origine ovarienne.

Avant d'envisager le mécanisme de ces hémorragies, il y a lieu de préciser l'étroite dépendance qui existe entre le cycle ovarien et le cycle utérin chez la femme. On sait que le cycle ovarien détermine, par l'intermédiaire des hormones ovariennes, des modifications cycliques ou périodiques de structure de l'appareil génital en totalité, et en particulier de la muqueuse utérine. Les modifications de la phase folliculaire dues à la folliculine sont les plus récemment connues. Elles entraînent du côté de l'utérus une hypertrophie globale de l'organe, et du côté de la muqueuse, les transformations suivantes : des phénomènes congestifs, la multiplication des éléments épithéliaux superficiels, une augmentation de volume des glandes, et enfin des phénomènes sécrétoires. Les modifications de la phase lutéinique, dues à la lutine, achèvent cette évolution utérine en préparant la muqueuse à la nidation ; d'où un retentissement possible d'un dysfonctionnement ovarien sur l'utérus et la menstruation.

Tant que le cycle se déroule normalement et que la sécrétion des hormones est normale, l'endomètre évolue comme il a été indiqué et la menstruation reste régulière. Par contre, toute modification du cycle ovarien (évolution anormale des follicules, sécrétion vicieuse de ses hormones) est suivie nécessairement de modifications de l'endomètre, et dans nombre de cas, d'hémorragie.

Ainsi, deux phénomènes peuvent être à la base du dysfonctionnement ovarien dans les métrorragies ovariennes :

- 1) un trouble de l'évolution folliculaire ou de l'ovulation,
- 2) un trouble de sécrétion hormonale de l'ovaire.

Plusieurs hypothèses peuvent donc être envisagées : trouble de l'évolution folliculaire, trouble endocrine pour expliquer l'apparition des hémorragies d'origine ovarienne.

1) LE MÉCANISME ENDOCRINIEN est le plus en faveur. Quelle est sa nature ? La glande interstitielle ou glande thécale a été incriminée par l'Ecole de Montpellier, par ROUVILLE et SAPPEY en particulier.

Il y aurait pour ces auteurs augmentation des cellules lutéiniques qui dérivent de la thèque dans les cas de métrorragies ovariennes. Mais les recherches de MULON (1922), MOULONGUET-DOLÉRIS (1923), COTTE et VACHEY (1925) ont démontré qu'il n'y a pas concordance directe entre ces formations glandulaires et les métrorragies.

D'après ce qu'on sait actuellement des modifications de la phase folliculaire, il est plus vraisemblable d'incriminer le follicule lui-même par le mécanisme d'une hyper-sécrétion de folliculine. De nombreux faits cliniques histopathologiques s'inscrivent en faveur de cette hypothèse.

Des travaux récents ont établi un rapport entre les « métropathies hémorragiques juvéniles » de SCHRÖEDER et une hypersécrétion de folliculine retrouvée en excès dans le sang circulant. Mais il y a fréquemment

dans ces cas un substratum anatomique : les microkystes de l'ovaire, ou encore des lésions inflammatoires à minima.

2) TROUBLE DE L'ÉVOLUTION FOLLICULAIRE. — Il a été décrit par SCHRÖEDER en 1928 de la façon suivante : le follicule en voie de maturation, au lieu d'évoluer dans les délais normaux et de se rompre, persiste à l'état vésiculaire sans que sa ponte ait lieu. De ce fait, il n'y a pas de corps jaune et par conséquent pas d'action inhibitrice des maturations folliculaires ; les follicules se mettent ainsi à proliférer de façon désordonnée et actionnent l'endomètre. De là l'existence d'hémorragies.

SCHRÖEDER a étudié *l'état de l'ovaire et de la muqueuse utérine* dans ces cas. Dans l'ovaire, il existe un nombre considérable de follicules en croissance, l'aspect est celui de l'ovaire microkystique. En outre le corps jaune est soit absent, soit kystique. Du côté de l'utérus, la muqueuse est épaissie ; la muqueuse en prolifération exagérée revêt l'aspect pseudo-adénomateux, les glandes sont remplies de produits de sécrétion, les vaisseaux sont très nombreux.

Un dysfonctionnement endocrine, ou un trouble de l'évolution des follicules paraissent tenir souvent sous leur dépendance les métrorragies d'origine ovarienne. Remarquons que ce dysfonctionnement endocriné peut être conditionné par un trouble initial de l'évolution folliculaire. On peut donc supposer que les succès de l'insulinothérapie, dans ces cas, sont dus à une action de l'insuline sur l'évolution des follicules ou sur le complexe endocrinien.

CHAPITRE III

Mode d'action histo-physiologique de l'insuline sur l'ovaire

Seront successivement envisagés :

- I. Les recherches expérimentales concernant l'action de l'insuline sur l'ovaire.
- II. Le mécanisme de cette action.

I. — Recherches expérimentales.

Vogt n'avait constaté aucune modification morphologique de l'ovaire au cours de ses expériences. Il s'agissait, pour lui, de modifications fonctionnelles.

L'expérimentation ultérieure a établi 2 ordres de faits:

- 1) des modifications du cycle œstral décelées par la réaction vaginale de Stockard et Papanicolaou.

2) des modifications morphologiques correspondantes de l'ovaire.

COTTE et G. PALLOT (1928), utilisant en injection chez le rat blanc, l'insuline Byla à doses moyennes (1 unité à 1 unité 1/2), ont obtenu un *effet inhibiteur sur l'ovaire*. Le cycle vaginal a été suspendu pendant 9 à 17 jours, soit de 2 à 4 périodes œstrales ; l'ovaire ne présentait pas de corps jaunes récents, ni de follicules en évolution. Le fait essentiel consistait en un développement considérable du tissu interstitiel ou tissu de la thèque, ou tissu lutéinique ; et ceci indique que les follicules étaient arrêtés dans leur évolution, frappés d'atrésie sous le mode oblitérant. *L'effet atrésiant et lutéal était manifeste.*

LAFFONT et SCHEBAT (1929) confirment ces résultats chez la souris. Ils injectent de l'Insulyl Roussel à dose élevée (4 à 5 unités) pendant 11 jours. Ils constatent la disparition de l'oestrus, indice d'une *action inhibitrice* de l'ovulation. Ces animaux ne sont stérilisés que de façon temporaire, ce qui indique que l'action de l'insuline n'est pas destructive des follicules, mais seulement frénatrice de leur évolution.

MÉGLIAVACCA (1930) et ABEL (1931) apportent d'autres précisions :

MÉGLIAVACCA reprend l'expérience sur le rat blanc (Ins. Lillie. S. M. Brand) et il souligne une *action lutéinisante prononcée* : les corps jaunes sont nombreux. Donc, la poussée folliculaire n'est pas supprimée, mais le follicule est seulement arrêté au cours de son évolution. Les follicules primordiaux et les ovules lui paraissent

sent intacts, ce qui explique le caractère temporaire de la stérilité après insulinothérapie.

L'étude d'ABEL est la plus complète. Elle porte sur la souris, le cobaye et le lapin. Elle est intéressante, non seulement par le nombre des expériences (63 souris) et la concordance des résultats chez les différents animaux, mais encore parce que les animaux ayant été sacrifiés à différents jours de l'expérience, après avoir reçu des doses très différentes d'insuline, elle permet de suivre l'action progressive de l'insuline sur l'ovaire. Il distingue 2 phases :

— Une phase de début (les 3 premières semaines), caractérisée par un allongement de l'oestrus avec dioestrus écourté, par une augmentation du nombre des follicules en croissance. Mais les corps jaunes y sont peu nombreux. Ainsi, *l'insuline au début du traitement et à faible dose, a une action activante nette sur la poussée folliculaire.*

— La deuxième phase (qui va de 7 à 10 semaines) répond à la fin des expériences et à des doses plus fortes d'insuline : l'oestrus est alors diminué, les périodes de repos sont allongées, et le travail d'ABEL rejoint ici les travaux précédents. Sur l'ovaire, l'effet lutéal est intense, les corps jaunes sont nombreux ; il n'y a pas de follicule mûr ; *l'action de l'insuline est ici lutéinisante et inhibitrice de la maturation totale.* Mais l'auteur insiste sur ce fait que, si ces observations sont relevées sur la plupart des animaux, il y a des exceptions, certaines bêtes ne présentant aucune modification du cycle ovarien.

En résumé, l'insuline peut avoir à la fois une action activante sur la poussée folliculaire, une action inhibitrice des maturations totales, du fait de la lutéinisation prématurée des follicules.

II. — Mode d'action de l'insuline dans les métrorragies.

Ceci posé, étant donné l'action inhibitrice expérimentale de l'insuline sur l'évolution des follicules, on est en droit d'admettre que l'insulinothérapie agit dans les métrorragies d'origine ovarienne par *l'intermédiaire de modifications provoquées sur le cycle ovarien*. Quel est le mécanisme de cette action ? Différentes hypothèses ont été formulées :

1. Action hormonale directe sur le follicule en croissance, ou indirecte par l'intermédiaire des hormones agissant sur l'ovaire : folliculine, corps jaune, ant-hypophyse.
2. Action par mécanisme nerveux.
3. Action sur le métabolisme des hydrates de carbone.

A) ACTION ENDOCRINE.

— L'action endocrine directe est parfaitement admissible. COTTE, COURRIER pensent que l'insuline agirait alors chez la femme comme un régulateur de la maturation désordonnée des follicules, ce trouble étant à l'origine des métrorragies.

— L'action endocrine indirecte de l'insuline par l'intermédiaire d'une hormone agissant sur l'ovaire (hormone ant-hypophysaire) ou par l'intermédiaire des hormones ovariennes (folliculine, corps jaune) est tout à fait imprécise.

a. L'*hypophyse* pourrait-elle être l'auteur des modifications ovariennes précédemment étudiées ?

On sait que l'ant-hypophyse tient sous sa dépendance l'évolution totale des follicules de de Graaf, à la puberté ; qu'en outre, elle a sur l'ovaire un effet stimulant de la poussée folliculaire et un effet lutéal sur les follicules en évolution.

—D'autre part, WATRIN et FLORENTIN (1929) ont étudié chez le cobaye l'action de l'insuline sur la thyroïde et le lobe antérieur de l'hypophyse. Ils ont obtenu dans les deux cas des effets congestifs avec augmentation de la substance colloïde dans la thyroïde et la pars intermédiaire de l'hypophyse. En outre, le lobe antérieur était hyperplasié et renfermait de nombreuses cellules en dégénérescence.

Il pourrait donc s'agir d'une action atrésiante et lutéinisante de l'hypophyse, déclanchée par l'insuline. Mais l'action expérimentale de l'hypophyse diffère de l'action de l'insuline en ce que l'effet inhibiteur n'est pas total : si le plus grand nombre de follicules est atrésié et lutéinisé, certains réalisent leur maturation et leur ponte. C'est ainsi que SMITH et ENGLE ont pu découvrir, après injection d'hormone ant-hypophysaire, 37 ovules fécondés dans une seule trompe. L'action de l'hormone ant-hypophysaire et celle de l'insuline ne sont donc pas exactement superposables.

b. MIGLIAVACCA a émis l'hypothèse que l'effet inhibiteur produit par les injections d'insuline pourrait être dû à l'HORMONE LUTÉENNE SÉCRÉTÉE PAR LES CORPS JAUNES ou les atrésies oblitérantes, l'insuline n'ayant qu'un effet atrésiant et lutéinisant, le tissu lutéinique agissant ensuite pour son propre compte.

c. Nos connaissances sont encore plus vagues en ce qui concerne LES RELATIONS DE LA FOLLICULINE ET DE L'INSULINE.

Il est de fait que certaines métrorragies d'origine ovarienne dépendent d'une hyperfolliculinémie. Dans ces conditions l'insuline agirait-elle par une action antagoniste vis à vis de la folliculine ? Ceci n'est pas démontré expérimentalement, mais de nombreux faits ont établi qu'il existe des relations certaines entre les deux hormones, la nature exacte de ces relations restant à préciser.

Au reste, il ne faut pas envisager seulement l'arrêt de l'hémorragie dans l'insulinothérapie, mais aussi la disparition de la polyménorrhée. **L'insuline rétablit le cycle ovarien normal.** Elle aurait donc une action régulatrice de l'ovulation et ceci explique qu'elle ait pu être employée avec succès non seulement dans les métrorragies, mais aussi dans certaines aménorrhées.

B) MÉCANISME NERVEUX.

Cet effet inhibiteur et régulateur de l'insuline peut-il emprunter, pour se réaliser, l'intermédiaire du système nerveux ?

Pour ABDERHALDEN et GELLHORN, l'insuline contient des substances susceptibles d'agir sur les terminaisons sympathiques et parasympathiques.

L'insuline est, en effet, un produit complexe; elle contient plusieurs substances susceptibles d'avoir des actions différentes.

C) ACTION SUR LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE.

Peut-on envisager enfin un trouble du métabolisme des hydrates de carbone ? Il est peu vraisemblable parce que les auteurs n'ont pas relevé de modification appréciable de l'état général chez les animaux en expérience; les animaux ne diminuent pas sensiblement de poids quelle que soit la durée du traitement.

En résumé, l'insuline peut agir par mode direct, mais il est certain aussi qu'elle peut intervenir sur le système endocrinien en totalité.

CHAPITRE IV

Conduite du traitement et ses résultats

Nous envisagerons successivement :

- I. Les modalités du traitement.
- II. Ses résultats.

I. — Modalités du traitement.

L'insulinothérapie appliquée aux métrorragies d'origine ovarienne sera conduite de façon différente suivant qu'il s'agira d'arrêter une hémorragie ou de ramener au rythme normal des règles trop fréquentes.

— DANS LE PREMIER CAS LES MALADES ONT DES PERTES ABONDANTES. Elles doivent garder le lit, une vessie de

glace sur l'abdomen. On pratique le traitement insulini-
que de la façon suivante :

*20 unités d'insuline matin et soir (40 unités par jour)
pendant 4 jours consécutifs — soit un total de 120 à 160
unités. Toutes les variétés d'insuline paraissent avoir le
même effet.*

*L'arrêt des pertes est obtenu habituellement à la troi-
sième injection.*

Afin d'éviter le choc hypoglycémique on a soin de faire
absorber 30 gr. de sucre de sirop ou de confiture avant
l'injection.

— DANS LE DEUXIÈME CAS, IL EXISTE SEULEMENT DE LA PO-
LYMÉNORRHÉE, SANS HÉMORRAGIE ACTUELLE : il ne sert de
rien de frapper vite et fort, il est préférable de conduire
le traitement de la façon suivante :

*2 injections d'insuline de 20 unités, 2 à 3 fois par se-
maine, à commencer le 4^e jour après le début des règles
(même si elles ne sont pas terminées), à répéter chaque
semaine pendant toute la durée de l'intermenstruum. Ce-
ci pendant 4 mois consécutifs.*

II. — Résultats.

Lorsque la polyménorrhée est réellement d'ordre fonc-
tionnel, les résultats se font sentir dès le 2^e mois : l'inter-
valle entre les règles primitivement de 13, 15, 18 jours,
est augmenté de 3 ou 4 jours. Le mois suivant, l'effet est
encore plus sensible. Le 4^e mois, l'intermenstruum est
redevenu normal. Les règles apparaissent tous les 25 ou

28 jours et durent moins longtemps. Le rythme est rétabli.

La leucorrhée, les signes d'hyperexcitabilité génitale qui peuvent être associés à l'hémorragie sont également améliorés ou ont disparu. Et même, lorsqu'il existe de la stérilité, on la voit disparaître dans certains cas, et des grossesses peuvent survenir.

Dans la majorité des cas, le résultat est acquis de façon définitive. Dans des cas plus rares, après quelques mois de menstruation normale, l'hémorragie réapparaît, ou bien les règles redeviennent trop fréquentes. Il suffit de recommencer le traitement pour obtenir la guérison, le plus souvent, cette fois, définitive.

*
**

Notre Maître Monsieur CORTE applique cette méthode depuis 1927 aux métrorragies d'origine ovarienne. Les résultats ont été excellents et constants. *Depuis lors, il n'a jamais été amené à pratiquer dans ces cas, ni transfusion, ni curetage, ni curiethérapie, ni intervention chirurgicale. Le succès paraît relever de deux conditions : l'emploi de doses suffisantes, et la durée suffisamment longue du traitement.*

Mais il importe essentiellement que les indications aient été bien posées, c'est-à-dire que les métrorragies relèvent d'une origine strictement ovarienne.

CHAPITRE V

Observations

La statistique que nous avons entre les mains est celle du service du Docteur COTTE. Elle comprend une cinquantaine d'observations. Il nous a paru intéressant de rapporter quelques cas typiques.

OBSERVATION I

Mlle T... : MÉTRORRAGIES DE L'ADOLESCENCE. Aucun antécédent. Réglée à 16 ans. Règles toujours abondantes, durant 8 à 10 jours, régulières, douloureuses depuis 4 ans ; depuis quelques mois, les règles se prolongent pendant 15 à 20 jours et ont tendance à se rapprocher ; leucorrhée dans l'intervalle. Hyperexcitation génitale. Vue au début de février 1928 : examen gynécologique négatif ; la malade perd depuis 15 jours.

Les règles surviennent le 18 février.

A partir du 21, on fait 40 unités d'insuline pendant 3 jours de suite. Arrêt des hémorragies.

Les règles reviennent le 18 mars. On continue l'insuline à raison de 2 injections deux fois par semaine.

Règles le 18 avril, très abondantes, mais ne durent plus que 3 jours.

Revue en juillet : guérie.

OBSERVATION II

Mme F. D..., 34 ans. Métrorragie de la femme jeune.

Bonne santé antérieure. Mariée à 26 ans. Une grossesse dans l'année qui suit : accouchement normal, allaitement 6 mois.

A commencé depuis ce moment de la POLYMÉNORRHÉE : réglée tous les 21 jours au lieu de 28. Les règles, très abondantes, durent 5 jours. Pertes blanches dans l'intervalle. N'a pas eu de nouvelle grossesse. Le 6 février 1928 examen gynécologique négatif. Traitement à l'insuline à raison de 2 injections par semaine.

Les règles reviennent le 11 février, le 11 mars, le 5 avril, le 2 mai.

En août, la guérison se maintient : les règles sont revenues à leur intervalle normal, la leucorrhée a disparu.

OBSERVATION III

Mme R..., 20 ans.

Réglée à 14 ans. A toujours eu de la POLYMÉNORRHÉE et DE LA LEUCORRHÉE. Règles très douloureuses. Mariée il y a 3 ans. Pas de grossesse.

Appendicectomie il y a 2 ans : persistance de la dysménorrhée.

Résection du nerf présacré le 19 mars 1931 : à la suite de l'intervention, la dysménorrhée a disparu, mais la polyménorrhée persiste.

De décembre 1931 à mars 1932, on fait de l'insuline à la dose de 20 unités 2 fois par semaine : les règles s'espacent bientôt en même temps que la leucorrhée disparaît.

En avril, début de grossesse qui a évolué jusqu'ici sans incidents.

Dans ces 3 observations, les métrorragies étaient strictement d'origine ovarienne; la technique a été rigoureusement appliquée et le succès a été total : la dysménorrhée a disparu, de même que les signes ovariens associés : leucorrhée, hyperexcitation génitale. Retenons de plus que dans le dernier cas où il s'agissait d'une jeune femme mariée depuis 3 ans et sans enfant, l'insulinothérapie a été suivie d'une grossesse.

*
**

Les observations qui vont suivre montrent l'efficacité de l'insulinothérapie dans des métrorragies d'origine ovarienne qui avaient résisté à la thérapeutique jusqu'alors en usage : agents médicamenteux, curiethérapie et intervention.

OBSERVATION IV

Mlle D..., 26 ans 1/2. Métrorragies ayant récidivé après intervention chirurgicale.

Réglée à 13 ans toujours très abondamment. Actuellement, état anémique assez accusé.

Le 25 septembre 1923, *ablation de l'ovaire droit qui est énorme*. Fixation ligamentaire.

Malgré l'intervention, la malade continue à être réglée très abondamment ; les règles reviennent tous les 15, 18 ou 20 jours.

En 1928, les hémorragies reviennent.

Traitement à l'insuline : à la suite de celui-ci, la menstruation redevient normale.

Mariée depuis 6 mois, la malade n'a pas encore eu de grossesse. La menstruation est normale

OBSERVATION V

Mme V..., 30 ans. Métrorragies ayant récidivé après intervention chirurgicale et radiumthérapie.

Opérée à 19 ans à Lons-le-Saulnier pour métrorragies d'origine ovarienne (*castration unilatérale droite*).

A eu ensuite *une application de radium*, à la suite de laquelle elle est allée bien pendant 4 ans.

Le 25 janvier 1928, elle vient consulter parce qu'elle perd depuis 5 semaines. Malgré le repos au lit et *l'administration des médicaments les plus divers*, les hémorragies ont persisté. Insulinothérapie à la dose de 40 uni-

tés pendant 3 jours de suite. Arrêt rapide des hémorragies.

Revue en 1931. La malade a continué à aller bien et n'a pas présenté de nouvelles hémorragies.

En définitive, le traitement par l'insuline est d'une efficacité remarquable dans les hémorragies d'origine ovarienne ; mais il est efficace dans celles-là seulement. Lorsque l'insulinothérapie ne donne aucun résultat dans des métrorragies qui paraissent relever d'un dysfonctionnement de l'ovaire, c'est que ce dernier n'est pas seul en cause. Il faut incriminer, dans ces cas, soit une altération de l'état général (hérédos-spécificité : obs. VI), soit une lésion locale, associée, non décelable par l'examen clinique (obs. VII : existence d'un petit polype fibreux du fond utérin découvert à l'hystérectomie). C'est ce que montrent les observations suivantes :

OBSERVATION VI

Mlle B., 19 ans.

Bonne santé habituelle. Aucun antécédent personnel, mais grand-père mort paralytique général. Celui-ci a eu 5 enfants vivants, mais le dernier est né avec une fissure palatine. Les parents de cette jeune fille sont apparemment bien portants, mais ont perdu un enfant atteint d'hypertrophie du thymus. Cette jeune fille a une sœur jumelle qui a présenté à la puberté des hémorragies ayant cédé au traitement banal. Chez cette jeune fille

réglée à 11 ans, il y a 6 mois seulement que les règles ont pris un caractère nettement hémorragique. Le traitement à l'insuline prescrit par le Dr X., et longtemps poursuivi, n'a pas amené d'amélioration bien sensible.

C'est dans ces conditions, qu'en février 1929, je suis appelé à la voir afin de décider de l'opportunité d'un curetage. L'examen gynécologique est négatif. Etant donnés les antécédents, on fait d'abord faire un traitement spécifique : assez rapidement, celui-ci amène la guérison des hémorragies.

Le traitement a été poursuivi depuis ce moment à intervalles de plus en plus espacés. La guérison s'est maintenue intégrale.

OBSERVATION VII

Sœur P..., 30 ans.

Traitée depuis 10 ans pour des métrorragies d'origine ovarienne avec améliorations temporaires.

En 1923, à l'Hôpital de la Croix-Rousse, on a fait une castration unilatérale droite.

En 1924, devant la récurrence des hémorragies, on a mis du radium. La curiethérapie a été suivie d'aménorrhée complète pendant 8 mois, puis la menstruation est restée à peu près régulière.

Récurrence des hémorragies en 1930. Un traitement à l'insuline suffit à les arrêter, mais le résultat ne se maintient pas, et en 1931 on est amené à recommencer le traitement qui amène encore une guérison temporaire. Les hémorragies revenant en janvier, on fait une nou-

velle application de radium, et cette fois les hémorragies persistent.

Le 27 mai 1932, hystérectomie abdominale : l'utérus de dimension normale renferme à l'intérieur *un polype fibreux inséré au niveau du fond*, ce qui explique l'échec de toutes les thérapeutiques.

CONCLUSIONS

I. — L'insuline possède la propriété d'agir sur le cycle ovarien :

1°) Expérimentalement, elle a une action inhibitrice des maturations totales, c'est-à-dire de l'ovulation, par effet atrésiant et lutéinisant.

2°) L'insuline a encore une action régulatrice sur le cycle ovarien.

3°) Appliquée au traitement des hémorragies d'origine ovarienne, elle amène la cessation de l'hémorragie et elle régularise la menstruation.

II. — L'insulinothérapie est le traitement de choix des hémorragies d'origine ovarienne, c'est-à-dire des hémorragies qui relèvent exclusivement d'un dysfonctionnement de l'ovaire : maturation désordonnée des follicules, hypersécrétion de folliculine.

1°) Son efficacité est absolue dans les métrorragies essentielles des jeunes filles et des jeunes femmes qui sont d'origine ovarienne stricte. La guérison est définitive.

2°) Son action est inconstante dans les métrorragies de la ménopause parce que celles-ci ne sont pas toujours exclusivement d'origine ovarienne.

3°) Son action est nulle dans les métrorragies de cause locale ou générale.

Le traitement vise à deux fins :

1°) Arrêter l'hémorragie : il consiste en l'injection de 40 unités d'insuline par jour (en 2 fois) pendant 4 jours.

2°) Régulariser le cycle menstruel : il consiste en 2 injections de 20 unités par semaine pendant l'intermenstruum, durant 3 à 4 mois.

Vu:

Le Doyen,

J. LÉPINE.

Le Président de la Thèse,

A. POLICARD

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 21 Novembre 1932.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL. — Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des insulins auf die Ovarientätigkeit. *Archiv für Gynäkologie*, 1931, CXIVL, pp. 444-458.

ABDERHALDEN et GELLHORN, cités par LAFFONT.

BOUILLY. — Métrorragies dans les kystes simples. Métrorragies d'origine ovarienne. *La gynécologie*, 1899, pp. 32-40.

BULTEMAN. — *Zent. Gynak.*, 1928, n° 29.

CONDAMIN et BRUNAT. — A propos du diagnostic et du traitement des hémorragies utérines. *Lyon Medical*, 1930, p. 65.

COTTE. — Mécanisme physiologique des métrorragies d'origine ovarienne. *Soc. Chirurgie Lyon*, 30 juin 1927, XXIV, p. 741.

— A propos du traitement des métrorragies des jeunes filles. *La science médicale pratique*, 1928, n° 9.

— Traitement des hémorragies d'origine ovarienne par l'insuline. *Presse médicale*, 11 févr. 1928, p. 84.

— Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme, 2^e édition, Masson, 1931, pp. 93, 272 à 288, 295.

COTTE et PALLOT (G.). — L'insuline et ses rapports avec l'ovulation. *C. R. soc. biol.*, 1928, XCIX, n° 19, p. 74.

COTTE et VACHEY. — Sur le rôle des cellules lutéiniques de l'ovaire dans les hémorragies utérines. *Revue française de gynécol. et d'obst.*, janvier 1925.

COURRIER. — Nouvelles recherches sur les hormones ovariennes. Unicisme et dualisme. *Bulletin d'Histologie appliquée*, 1928, V, p. 363.

— Insuline et Folliculine. *C. R. de la Société de Biologie*, 1928, CXIX, 2, p. 1630.

— Rapports sur les hormones sexuelles femelles. *Société de Biologie*, 22 mai 1931, CVII, pp. 1367-1389.

COURRIER et KEHL. — Sur le mode d'action des extraits hypophysaires antérieurs. *C. R. Société de Biologie*, 1929, CI, p. 1093.

HOFMAN-BANG. — Hat dos Insulin Einfluss auf die innere sekretion der ovarien. *Zent. f. Gynak*, 1930, n° 20.

LAFFONT. — Rapports au 6^e Congrès de l'Association des gynécologues et obstétriciens de langue française. Bruxelles, oct. 1929. — Les procédés de stérilisation de la femme. *Gynécologie et Obstétrique*, pp. 316-321.

LAFFONT et SCHÉBAT. — A propos de la stérilisation hormonale d'animaux femelles par l'insuline. *C. R. Société biologie*, 1929, CI, p. 285.

MIGLIAVACCA. — Section de l'insuline sur l'ovaire. *C. R. Société Biologie*, 1930, CIX.

MOULONGUET. — La glande à sécrétion interne de l'ovaire humain. *Th. de Paris*, 1923.

PALLOT (G.). — Etude histophysiologique des ovaires microkystiques. *Th. de Lyon*, 1932, p. 160.

RATHERY, KOURILTSKY et LAURENT (Mlle). — Insuline. Folliculine et glycérine chez le chien normal. *C. R. Acad. des Sc.*, 1928, p. 255.

— Sur l'action de l'injection simultanée de folliculine et d'insuline chez la chienne ovariectomisée. *Acad. Sc.*, 1928, p. 256.

SCHROEDER. — Der mensuelle genitalkyktus des Weibes und seine Storungen. *Veit's Handbuch*, 1928, p. 258.

- SMITH et ENGLE. — Induction of precocious sexual maturity in the mouse by daily pituitary homeo and heterotransplant. *Roc. Soc. exper. biol. and Med.*, 1927, XIV, p. 561.
- VATRIN et FLORENTIN. — Action comparée de l'insuline et de la thyroxine sur les glandes endocrines. *C. R. Soc. biol.* 1929, C, 1, p. 111.
- VOGT. — Le traitement radiothérapique des métrorragies néoplasiques. *Deutsche medical woch.*, 1925, LI.
- Über Beziehungen zwischen Insulin und ovarium und ihre therapeutische Verwertung bei der Behandlung von Uterus blutungen. *Zent. f. Gynäk.*, 1927, n° 12.
- Münch ured- Wochenschr., 1927, n° 50, p. 2125.
- Ovariacyklus und Insulinwirkung. *Zent. Gynack.*, 1927, n° 48.
- ZONDECK. — Weitere Untersuchungen zur Darstellung. Biologie und Klinik des hypophysenhinterlappenhormons. *Zent. f. Gynack.*, 1929, n° 14.
-

Table des Matières

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER : HISTORIQUE	13
I) Les observations cliniques	14
II) Les faits expérimentaux	15
CHAPITRE II : LES MÉTRORRAGIES D'ORIGINE OVA- RIENNE	17
I) Les hémorragies d'origine ovarienne en chi- rurgie	17
A) Métrorragies des jeunes filles et jeunes femmes	19
B) Métrorragies de la ménopause	21
II) Mécanisme physiopathologique des hémor- ragies d'origine ovarienne	22
1) Mécanisme endocrinien	23
2) Trouble de l'évolution folliculaire	24

CHAPITRE III : <i>Modes d'action histophysiologique</i> <i>de l'insuline sur l'ovaire</i>	25
I) Recherches expérimentales	25
II) Mécanisme de cette action	28
A) Action endocrine	28
B) Mécanisme nerveux	30
C) Action sur le métabolisme des hydra- tes de carbone	31
CHAPITRE IV : CONDUITE DU TRAITEMENT ET SES RÉ- SULTATS	33
I) Modalité du traitement	33
II) Résultats d'ensemble	34
CHAPITRE V : OBSERVATIONS	37
CONCLUSIONS	45
BIBLIOGRAPHIE	47

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
